



報道機関 各位

熊本大学

アルツハイマー病原因物質の脳からの消失に関与する新規インスリン感受性機構を解明；糖尿病との接点への手がかり

【概要】

熊本大学大学院生命科学研究部の伊藤慎悟助教と大槻純男教授は東北大学大学院薬学研究科の寺崎哲也教授との共同研究によって、アルツハイマー病の発症原因物質（アミロイド β ペプチド（ $A\beta$ ））の脳内蓄積を防ぐ脳からの消失機構において分解系と血液への排出系が連携して機能していることを明らかにし、さらに、インスリン感受性の消失機構に関する新しいメカニズムを発見しました。本研究成果は、2013年8月21日発行の「Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism電子版」と2013年10月29日発行予定の「Journal of Alzheimer disease電子版（プレリリース版は掲載済）」に掲載されます。本成果は、糖尿病とアルツハイマー病発症をつなげる手掛かりとなることが期待されます。

【背景と目的】

アルツハイマー病は認知症の原因としては最も頻度の高い疾患です。その発症には $A\beta$ が脳内に蓄積することが重要な原因と考えられています（アミロイド仮説）。脳内の $A\beta$ の量は蓄積方向に働く $A\beta$ 産生系と減少方向に働く $A\beta$ 消失系のバランスによって決まります。患者の95%以上を占める孤発性アルツハイマー病では、加齢等に伴う脳内 $A\beta$ の消失機能の低下が発症の要因の一つと考えられています。また、アルツハイマー病のリスク因子としてインスリン抵抗性や糖尿病が報告されています。高齢化社会及びメタボリックシンドロームの増加に伴い、インスリン抵抗性や糖尿病とアルツハイマー病の関係を明らかにする分子機構の解明と治療法の開発が待望されています。

脳内の物質は、脳血管が脳関門と呼ばれる特殊な構造をしているため、自由に脳内から血液中に移動することができません。そこで、脳内には $A\beta$ 消失機構として $A\beta$ を脳内で分解する機構と $A\beta$ を積極的に脳から血液中に排出する機構が存在します。大槻及び寺崎らの研究チームは脳関門に存在する $A\beta$ を積極的に脳から血液中に排出する機構がインスリンによって阻害されることを見いだしていましたが、その排出に関わるインスリン感受性の分子機構は不明でした。そこで、本研究では脳内 $A\beta$ の量を測る新しい技術を開発し、従来個別に解析されていた分解系と排出系を統合して解析をおこなうことで、分解系と排出系におけるインスリン感受性機構の関与と分子機構を調べました。

【成果の概要】

今回研究チームは、脳内A β 消失機構において分解系と血液への排出系が連携して機能していることを初めて明らかにし、脳関門におけるインスリン感受性の消失機構にインスリン分解酵素(Insulin Degrading enzyme; IDE)が関わることを見出しました。その根拠となった結果は次のとおりです。

- 最新の質量分析装置と短時間で分離できる超高速液体クロマトグラフィーを組み合わせることによって脳内のA β 量の特異的に直接計測することに成功しました(図1)。
- 確立した測定方法でマウス大脳皮質に投与したA β (1-40)の消失に関わる分子を解析したところ、分解系と排出系は独立ではなく連携して脳内A β 消失に効率的に寄与しており、主要なA β 分解酵素であるネプリライシン(NEP)とインスリン感受性分子が大きく関与することが分かりました。
- 脳関門に存在し排出に関わるインスリン感受性分子の実体を独自開発の脳関門モデル細胞を用い詳細に解析した結果、インスリンを分解する酵素であるIDEがA β の脳から血液への排出輸送に関わっていることを明らかにしました(図2)。

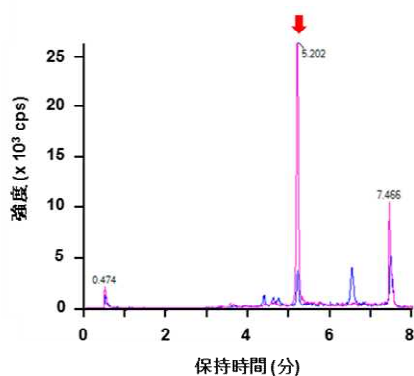


図1. 質量分析装置とUPLCを用いた短時間A β (1-40)測定法を確立しました。

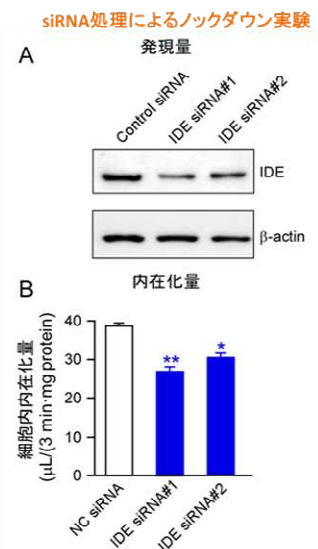
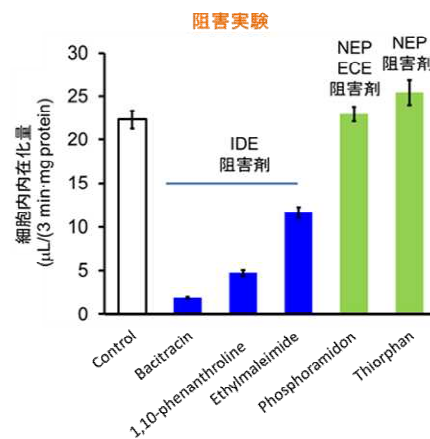


図2. 脳毛細血管内皮細胞においてインスリン分解酵素(IDE)がA β (1-40)の細胞内への輸送に関与することが明らかになりました。

本研究成果は脳内A β の消失機構において、インスリン分解酵素(IDE)が分解と排出の両方の機構に関与することを明らかにしたものです(図3)。大槻と寺崎らのグループは、血中A β の肝臓からの消失がインスリンによって増大することをすでに報告しており、今回の成果と併せて糖尿病とアルツハイマー病発症をつなげる手掛かりとなることが期待されます。

また、脳関門は治療薬の脳への移行を制限するバリアとして機能しており、中枢治療薬開発の大きな障害です。しかし、脳関門の実体である脳血管の内皮細胞は血液と直接接しているため、脳関門を標的とした中枢治療薬は脳への移行性を考慮する必要がありません。本研究成果はアルツハイマー病治療薬創薬において、脳関門におけるインスリン分解酵素(IDE)を標的とした新たなAD根本治療薬の創薬につながるが大いに期待されます。

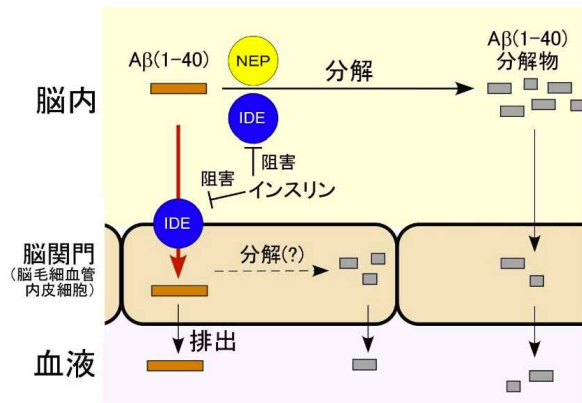


図3. 脳からのAβ(1-40)消失におけるインスリン分解酵素(IDE)の分解と排出の両機構への関与を明らかにしました。

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部

担当：伊藤慎悟、大槻純男

電話：096-371-4329

e-mail：ishingo@kumamoto-u.ac.jp